Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. G. von Bergmann)

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Vitamin C, Vitamin P und Obstsäften auf die Blutgerinnung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

INGEBORG HAUCK

aus Rheinbach bei Bonn

Tag der Promotion: 30. August 1940

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 206

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Kreuz
Referent: Dozent Dr. S. Thaddea
Korreferent: Prof. Dr. G. von Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Vitamin C, Vitamin P und Obstsäften auf die Blutgerinnung.

Aus dem Körper austretendes Blut gerinnt, wenn normale Bedingungen vorliegen und nicht besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen worden sind, nach kurzer Zeit. Jeder Laie weiß, daß eine Blutung aus einer Wunde nicht unendlich anhält, sondern, sind nicht größere Gefäße getroffen, sich nach kurzer Zeit auf der verletzten Fläche ein Wundschorf bildet. Welcher Vorgang liegt nun der Blutgerinnung zugrunde? Ein flüssiger Körper wandelt sich innerhalb weniger Minuten zu einem gallertig-festen um. Schon seit vielen Jahrzehnten hat dieses Problem die Medizin und Physiologie beschäftigt. Viele Theorien sind aufgestellt worden, von denen jede immer wieder bekämpft wurde, zum Teil durch neuere Forschungsergebnisse widerlegt oder doch bestätigt und keine bisher allgemein anerkannt worden ist.

Der Erste, der sich eingehend mit dem Problem der Blutgerinnung beschäftigte, war der Dorpater Physiologe Alexander Schmidt, der 1892 sein Buch „Zur Blutlehre" herausgab. Dem Schweden Olaf Hammersten gelang es später, die Rolle der Kalkionen während des Prozesses der Gerinnung weiter aufzuklären. Morawitz verband alle Einzeltatsachen, die bis dahin vorlagen und rundete sie zu einem Bild; nach seiner Fermenttherorie, die lange Zeit unangefochten blieb, sind zur Gerinnung vier Einzelbestandteile nötig: Thrombogen, Thrombokinase, Fibrinogen und Calcium. Zerfallen Blutplättchen, so geben sie einen Stoff, einen Aktivator, die Thrombokinase ab. Diese Thrombokinase aktiviert das Thrombogen bei der Gegenwart von Kalksalzen. Das so entstandene Thrombin, ein Ferment, bewirkt in einer zweiten Phase die Entstehung von Fibrin aus dem Fibrinogen. Fibrin heißt Faserstoff; es bildet sich also ein fädiges Netz, das alle zelligen Elemente des Blutes umschließt, und der sogenannte Blutkuchen ist entstanden.

Es waren dann Stuber und Lang, die im Jahre 1930 („Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung") die Ergebnisse ihrer langjährigen Forschungsarbeiten bekannt gaben und eine neue Theorie der Blutgerinnung aufstellten. Nach ihrer Ansicht gibt es kein Fermentgeschehen bei der Fibrinogen-Thrombingerinnung; vielmehr sei diese ein rein physikalisch-chemischer Vorgang. Sie sprechen von einer „Flockung durch gegenseitige Entwässerung zweier Sole", d. h., daß es zu einer Wasserverschiebung zwischen Fibrinogen und Thrombin kommt. Das Thrombin entzieht dem Fibrinogen sein Hydratwasser und bringt dieses auf diese Weise zur Gerinnung. Das Thrombin wirkt also nur durch sein Quellungsvermögen. Auch die Rolle der Kalkionen wird angezweifelt und sie führen dafür experimentelle Belege an, die zeigen, daß Plasma nach Entfernung des Kalkes, etwa durch Zusatz von Chloroform, Aethylalkohol oder Tetrachlorkohlenstoff, zur Gerinnung gebracht wird. Die Bedeutung des Kalkes wird darin gesehen, daß er für den normalen kolloidalen Zustand des Plasmas unbedingt nötig ist.

Stuber und Lang sind also der Ansicht, daß die Fibrinogen-Thrombingerinnung ein Kunstprodukt ist und zu unterscheiden ist von der natürlichen Blutgerinnung, in deren Mittelpunkt sie die Glykolyse stellen.

Unter Glykolyse versteht man die Spaltung von Kohlehydrat zur Stufe der Milchsäure. Die Gerinnung sei ein zweiteiliger Vorgang. Als erster fermentativer Prozeß erfolgt die Glykolyse. Ist diese in Gang gesetzt, so läuft der zweite kolloidchemische Teil zwangsläufig ab. Stuber und Lang sprechen davon, daß die Blutgerinnung als „Totenstarre" des Blutes bezeichnet werden kann. Ursache der Aenderung des kolloidchemischen Zustandes des Blutes sind die Säuren, die bei der Glykolyse entstehen. Werden Zellen des Blutes verletzt, so wird das glykolytische Ferment frei. Kurz gefaßt geht also die Blutgerinnung nach Stuber und Lang in folgender Weise vor sich: Im ersten chemischen Teil geben die Zellen glykolytisches Ferment ab; dieses setzt die Glykolyse in Gang. Nun kommt die kolloidchemische Phase, durch die Produkte der Glykolyse entsteht aus dem Fibrisol (Fibrinogen) das Fibringel (Fibrin).

Gerinnungshemmende Stoffe müssen also die Glykolyse vermindern; sie fanden das bestätigt bei Citrat, Fluorid,

Hirudin, Magnesiumsulfat, Oxalat und Gallensäuren. Ebenso wird durch Heparin, das durch Howell aus der Leber dargestellt worden ist, die Glykolyse außerordentlich stark gehemmt.

Im Gegensatz dazu müssen natürlich gerinnungsfördernde Stoffe die Glykolyse beschleunigen; als gerinnungsfördernden Stoff prüften sie die Kohlensäure, mit der sie die Gerinnungszeiten im Hämophilenblut wesentlich verkürzen konnten.

Lenggenhager und Fritsch wieder versuchen, die beiden Gerinnungstheorien miteinander zu vereinigen. Die Gerinnung ist für den Körper von derart großer Bedeutung, daß sie auf zwei verschiedene, voneinander unabhängige Arten ablaufen kann. Wird glykolytisches Ferment frei, so geht die Gerinnung nach der Anschauung von Stuber und Lang vor sich, d. h. Ausflockung des Fibrinsols als Gel durch die bei der Glykolyse entstehende Milchsäure; andererseits gibt es aber eine zweite Art der Gerinnung, bei der die Thrombokinase, die in labilem Zustand schon im normalen Plasma vorhanden sein soll, die entscheidende Rolle spielt. Die Thrombokinase wird von Lenggenhager als Thrombokinin bezeichnet, da sie kein Ferment ist.

Unter Blutgerinnungszeit versteht man die Zeit, die das Blut außerhalb des Gefäßsystems zum Festwerden braucht. Bestimmt man die Gerinnungszeit, so müssen zuerst einige Grundbedingungen eingehalten werden; es wird, wenn man mehrere Versuche an einer Person macht, meist nicht möglich sein, Blut aus der Vene zu entnehmen; wird Blut aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen entnommen, so muß es schnell hervorquellen; dabei darf kein Druck auf die Umgebung ausgeübt werden, da sonst Gewebsflüssigkeit dem Blut beigemischt wird und die Gerinnungszeit beeinflußt. Als weitere Grundbedingung muß für eine Konstanz der Temperatur Sorge getragen werden, die bei den einzelnen Versuchsanordnungen, welche zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit angegeben worden sind, auf verschiedene Weise geschieht.

Vierordt saugt eine immer ungefähr gleich lange Blutsäule in eine 1 mm dicke Glaskapillare und zieht dann durch die Kapillare ein sorgfältig gereinigtes Pferdehaar. Alle halbe Minuten wird das Haar etwas weiter gezogen; fängt die Gerinnung an, so verfärbt sich das Haar rötlich,

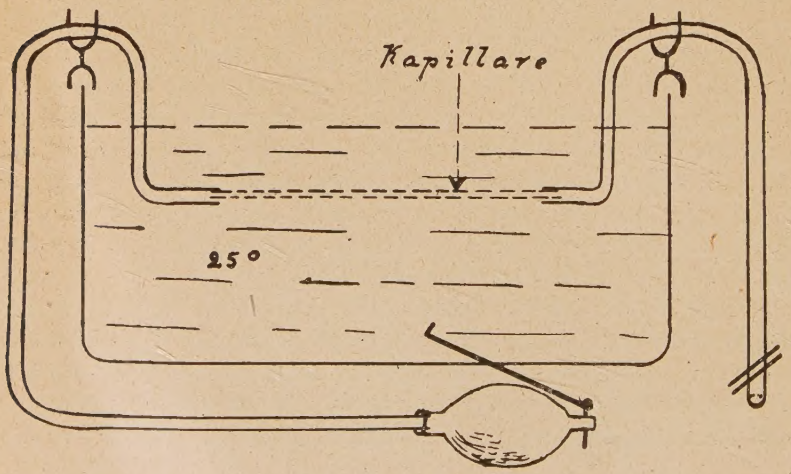
ist die Gerinnung beendigt, so erscheint das Haar wieder weiß.

Sehr viel gebraucht wird der Bürkersche Apparat; in ein Wasserbad, das durch besondere Vorrichtungen konstante Temperatur hat, ist ein Objektglas mit einem Hohlschliff eingelassen. In dem Hohlschliff wird ein Tropfen Wasser mit einem Tropfen Blut vermischt; dann fährt man alle halbe Minuten so lange mit einem fein ausgezogenen Glasstab durch den Tropfen, bis an diesem ein feiner Fibrinfaden hängen bleibt.

Nach Fonio läßt man zehn Tropfen Blut in ein Uhrschälchen fallen, das dann in eine feuchte Kammer gestellt wird; ist die Gerinnung beendigt, so kann man das Schälchen umdrehen, ohne daß der Blutstropfen herabfließt.

Werner Schultz benutzt eine Kapillare, in die das Blut aufgesogen wird und die aus lauter Hohlperlen besteht. Jede halbe Minute wird eine Perle abgebrochen und in ein Reagensglas mit physiologischer Kochsalzlösung fallen gelassen. Die Gerinnung beginnt, wenn in der Perle ein kleines rotes Gerinnsel zurückbleibt und hört auf, wenn alles Blut in der abgebrochenen, in Kochsalzlösung befindlichen Perle bleibt.

Für meine Versuche benutzte ich einen Apparat, der von Riesser angegeben worden ist. Der Apparat besteht aus einem großen Glasgefäß, gefüllt mit Wasser von 25 °, in das zwei Gummischläuche hinein versenkt werden können. Die Schläuche werden durch eine Kapillare verbunden, so daß in das System „Schlauch — Kapillare — Schlauch“



kein Wasser eindringen kann. Das freie Ende des einen Schlauchendes wird abgeklemmt, das freie Ende des anderen läuft in einen kleinen Gummiball aus, über dem ein Hebel angebracht ist. Drückt man den Hebel herunter, so wird die Luft in dem Gummiball komprimiert und diese Druckschwankung pflanzt sich durch den Schlauch bis in die Kapillare fort.

Der Versuch geht nun in folgender Weise vor sich: In die Kapillare wird eine ungefähr 1 cm lange Blutsäule aufgesogen, die Kapillare dann in die Schläuche eingeklemmt und das Ganze in das Wasser versenkt. Nun wird alle halbe Minuten auf den Hebel gedrückt. Ist das Blut noch flüssig, so schnellt es in der Kapillare hin und her; fängt die Gerinnung an, so wird die Bewegung deutlich träger, und ist sie vollendet, so steht die Blutsäule still.

Die Blutgerinnungszeit ist keine konstante Größe. Experimentell kann man sie durch die verschiedensten Medikamente beeinflussen. Wie diese Substanzen auf das komplizierte Geschehen der Gerinnung wirken, ist bisher immer noch strittig; wahrscheinlich greifen sie auch, je nach ihrer Art zu bestimmten, für jeden Stoff spezifischen Zeitpunkten in den Gerinnungsablauf ein. So nimmt Lenggenhager an, daß die Gerinnung auf dreierlei Weise (etwas zusammengefaßt) gehemmt werden kann:

1. Das Thrombokinin wird angegriffen (z. B. durch Hirudin, Heparin)
2. alle das Calcium-fällenden Mittel hemmen auf diese Weise (indirekt) das Prothrombokinin
3. andere Stoffe wie Germanin, Novirudin, Liquoid-Roche zerstören oder stabilisieren das Fibrinogen.

Außer den bekannten Substanzen, die die Gerinnungszeit nachweislich verlängern, wurden in den letzten Jahren z. B. die basischen Farbstoffe Kristallviolett, Methylgrün, Fuchsin, Viktoriablau, Malachitgrün, Chrysoidin, Janusgrün, Janusschwarz, Methylenblau, Pyronin, Neutralrot (H. Herrmann) genannt. Unter diesen soll wieder das Janusgrün fast wie Heparin, einem von Howell entdeckten Leberstoff, der ein Ferment Antithrombin enthalten soll, wirken, der das Blut praktisch ungerinnbar macht. Hirnrindennakotica (Aoyama) sollen die Gerinnung verlängern, ebenso das schwefelhaltige Cystein, seltene Erden (Neodym, Thorium) (Kürten), Chinidin, Cin-

chonin, Optochin (Aoyama). Die Wirkung von Formaldehydlösungen (A. Fischer) ist von der Stärke abhängig; je konzentrierter die Lösung, desto intensiver ist die hemmende Wirkung auf die Gerinnung. Minato beschreibt, daß bei experimenteller Anaphylaxie die Blutgerinnung verzögert ist; H. Bähler stellt eine Verzögerung im Hochgebirgsklima fest.

Im Gegensatz dazu stehen nun die Substanzen, die die Gerinnung nachweislich beschleunigen; bekannt ist die Wirkung von parenteral gegebenen Calciumsalzen, von Pektinen (z. B. in Form des Sangostop), von Muttermilch, Gelatine und Gewebsextrakten; die günstige Wirkung von Bluttransfusionen wird therapeutisch schon lange benutzt. Aehnlich wirkt eine Milzentfernung, wirken harte Röntgenstrahlen, merkwürdigerweise und hier unerwünscht Operationen im Bereich der Pfortader (Geissendörfer), nach neueren Forschungen Nebenschilddrüsenextrakt (Zunz; Vesselovsky), Histidin Kohl).

Aber auch Stoffe aus ganz anderen Gebieten sind, fußend auf den Erfahrungen der Volksmedizin, zur experimentellen und therapeutischen Verkürzung der Gerinnungszeit herangezogen worden. In früheren Zeiten war der Schrecken der Seefahrer der Skorbut. Waren die Schiffe lange Zeit und zu damaligen Zeiten oft monatelang auf See, so traten bei den Mannschaften ganz bestimmte Krankheitssymptome auf: es zeigten sich vor allen Dingen Blutungen, sowohl der Haut und Schleimhäute als auch der Muskulatur. Das Zahnfleisch ulcerierte, die Zähne lockerten sich und fielen schließlich aus.

Mit sicherem Instinkt hatte man damals schon herausgefunden, daß es der Mangel an frischem Obst und Gemüse war, der diese gefürchteten Erscheinungen hervorrief. Cook gab seinen Mannschaften Aufguß von frisch zum Keimen angesetzten Getreidekörnern, Cartier empfahl 1534 frischen Kiefernadelextrakt gegen dieselbe Krankheit. Beliebt war vor allem in unseren Gegenden ein Hagebuttenaufguß, der auch nach neueren Untersuchungsergebnissen verhältnismäßig viel antiskorbutischen Wirkstoff enthält (Stepp).

Es waren Holst und Fröhlich, die um das Jahr 1907 als erste exakte wissenschaftliche Untersuchungen über den Skorbut an Meerschweinchen machten. Sie nahmen die Existenz eines antiskorbutischen Stoffes an, der im

Grünfutter enthalten sein mußte, und bei dessen Entzug die Tiere an den typischen Symptomen des Skorbuts erkrankten.

1928 konnte Szent-Györgyi aus der Nebenniere des Rindes einen Stoff isolieren, den er dann später Hexuronsäure nannte, weil er 6 C-Atome enthielt. Damals war die stark reduzierende Wirkung dieses Körpers schon durch die Arbeiten von Zilva bekannt. Es war dann Szent-Györgyi selbst, der die Identität der von ihm entdeckten Substanz mit dem Wirkstoff, den man Vitamin C nannte, feststellte. Unabhängig davon wurde dieselbe Tatsache auch durch die Arbeiten von King im Jahre 1932 bewiesen. Jetzt wurde der zuerst als Hexuronsäure bezeichnete Stoff, da seine antiskorbutische Wirkung bewiesen war, als Ascorbinsäure bezeichnet. Eine Unmenge von Arbeiten entstanden, die sich alle mit der biologischen und pharmakologischen Wirksamkeit der Ascorbinsäure befaßten und dabei auch Eigenschaften des Vitamin C entdeckten, die mit ihrer Wirksamkeit als antiskorbutischen Stoff nichts zu tun hatten. Schwierig nur war die Gewinnung dieser Substanz in den großen Mengen, wie sie für die Therapie und die nun nötigen Experimente erforderlich waren. Zuerst gewonnen aus der Nebenniere von Schlachttieren, zog Szent-Györgyi schließlich die ungarische Paprikaschote zur Herstellung heran. Einen entscheidenden Schritt vorwärts bedeutete die Feststellung der Konstitutionsformel dieses Stoffes durch deutsche und englische Chemiker und als Folge davon gelang es im Jahre 1934 Reichstein, die Ascorbinsäure synthetisch herzustellen. Damit war dem Vitamin C sein breiter Eingang in die Therapie der Gegenwart geöffnet.

Die Ascorbinsäure ist ein Kohlehydratderivat von der Formel $C_6H_8O_6$, dessen wichtigste chemische Eigenschaft ein auffallend starkes Reduktionsvermögen ist. Sie wird leicht oxydiert, ist löslich in Wasser und gut haltbar in sauren Lösungen. Nach neueren Untersuchungen (Klodt) soll sie im Körper als Oxydations-Reduktionssystem wirken, d. h. sie ist befähigt, Wasserstoffatome abzugeben und wieder anzulagern, wobei das Hämoglobin als Katalysator wirkt.

Eine der Eigenschaften des Vitamin C ist es, daß es die Gerinnungszeit verkürzt; am auffälligsten ist diese Tatsache bei den Hämophilen. So berichten Böger und Schröder, daß es ihnen bei einem Fall von Bluterkrank-

heit gelang, die Blutgerinnungszeit von sechs Stunden auf 20 Minuten zu bringen. Aber auch bei Normalen ist dieser Einfluß, wenn auch nicht in demselben Maße wie bei der Hämophilie, deutlich und schon oft beschrieben worden.

Da ich für meine Arbeit Angaben brauchte, in wie starkem Maße das Vitamin C bei den verschiedensten Krankheiten die Gerinnung beeinflußt, stellte ich eigene Versuche damit an. Ich benutzte für meine Experimente den Apparat von Riesser. Die Versuchsanordnung war folgende: Bei einem Patienten wurde morgens nüchtern die Gerinnungszeit bestimmt, dann trank er 200—250 mg Vitamin C in Wasser gelöst und nun wurde im Abstand von einer Stunde jeweils wieder Blut aus der Fingerbeere entnommen und die Gerinnung bestimmt. Es waren dreizehn Patienten mit den verschiedensten Krankheiten: Alterstbc., Mitralvitium, cardiale Insuffizienz, chronische Appendicitis, Ulcus ventriculi, Achylie, Ikterus (Tumor), Nephritis, Perniciosa und Bechterew. Bei allen Versuchspersonen ergab sich eine deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit. Die Normalwerte, die morgens nüchtern gemessen wurden, lagen zwischen vier und acht Minuten. Der Durchschnittsnüchternwert betrug 5,8 Minuten. Berechnet auf eine Anfangsgerinnungsgeschwindigkeit von sechs Minuten ergaben sich folgende Werte:

Eine Stunde nach oraler Gabe von 200 mg C betrug die

Gerinnungszeit:	4,4 Minuten
2 Stunden später:	3,9 Minuten
3 Stunden später:	4,05 Minuten

4 Stunden später wurde die Gerinnungszeit, um die Patienten zu schonen, nicht mehr bei allen gemessen; der gefundene Durchschnittswert lag um 5 Minuten herum. Das Minimum der Kurve liegt also 2 Stunden nach der Einnahme von Vitamin C. Zu Vergleichszwecken bekamen 6 Patienten nur Aqua. dest. (Ulcus ventriculi, Gastritis + Cystitis, Tbc., diabetische Nephrose, Asthma bronchiale); bei ihnen blieb die Gerinnungszeit innerhalb der Fehlergrenzen des Apparates konstant.

Das Vitamin C war mit Absicht auch solchen Patienten oral gegeben worden, bei denen nachweislich eine Achylie bestand, weil immer wieder aus dem Schrifttum hervorgeht, daß die Ascorbinsäure bei Patienten mit einer

Achylie oral nicht wirken soll, da sie zu schnell im Verdauungstrakt zerstört wird. Bei diesen drei Patienten, die eine Achylie hatten, zeigte sich aber bei allen dreien eine Wirkung der Ascorbinsäure; die Blutgerinnungszeit war verkürzt. Allerdings war es auffallend, daß bei 7 von 12 Fällen, die Vitamin C bekamen, die Gerinnungszeit nach 2 Stunden am kürzesten war, während bei den 2 Patienten mit einer Perniciosa, bei einem Patienten mit einer Achylie, einem mit einem Ulcus ventriculi und einer Nephritis die Gerinnungszeit nach 3 Stunden am kürzesten war.

Auf welche Weise die Ascorbinsäure die Blutgerinnung beeinflußt, ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Cotti, der den Einfluß des Vitamin C auf die Blutgerinnung näher studierte, gibt an, daß er gelegentlich Fälle mit „paradoxer Reaktion" hatte, d. h. bei ihnen wurde die Gerinnung durch Vitamin C gehemmt; bei meinen 13 Fällen war das nirgends der Fall.

Böger und Schröder haben darauf hingewiesen, daß es eine Verschiebung der Plasmaeiweißkörper ist, die die Hauptursache der Veränderung der Gerinnungszeit ist; und zwar verschiebt sich das Albumin - Globulingleichgewicht zugunsten des Albumins. Die Frage einer gesteigerten Thrombocytopoese ist noch umstritten. Cotti nimmt auf Grund seiner Versuche an, daß die Abnahme der Gerinnungszeit mit der Aenderung der Aktivität von Thrombin und Antithrombin zusammenhängt.

Vielfach wurde die Angabe gemacht, daß reine Obstsäfte (vor allem Apfelsinen- oder Zitronensaft) besser wirken als die von der Industrie hergestellten synthetischen Vitamin C-Präparate. Um darüber ein Urteil zu gewinnen, stellte ich Versuche mit Apfelsinen- und Tomatensaft an, die in derselben Form durchgeführt wurden, wie die mit dem reinen Vitamin C. Bei 8 Patienten wurde morgens nüchtern die Gerinnungszeit bestimmt, dann tranken sie 300 ccm Apfelsinensaft und danach wurde stündlich die Gerinnungszeit gemessen. Berechnet auf einen Nüchternwert von 6 Minuten betrug die Gerinnungszeit eine Stunde nach Einnahme des Apfelsinensaftes 4,48 Minuten, 2 Stunden später 3,79 und nach 3 Stunden 3,98 Minuten. 4 Stunden später wurde die Gerinnungszeit nicht mehr bei allen gemessen, so daß nur ein ungefährer Durchschnittswert von 5,7 angegeben werden kann. Zwei Stunden nach Einnahme des Apfelsinensaftes war die Ge-

rinnungszeit also am meisten verkürzt. Mit genau gleicher Versuchsanordnung wurde 4 anderen Patienten je 300 ccm Tomatensaft gegeben. Hier betrugen die Werte — bezogen auf 6 Minuten Anfangsgerinnung — eine Stunde nach Einnahme des Tomatensaftes 5,0 Minuten, nach 2 Stunden 4,09 und nach 3 Stunden 4,54 Minuten Gerinnung.

Man rechnet, daß 100 ccm Apfelsinensaft 63 mg C enthalten 100 ccm Tomatensaft 25 mg Vitamin C. Also würden 300 ccm Apfelsinensaft ungefähr einer Vitamin C-Menge von 189 mg entsprechen, was man praktisch wohl 200 mg C gleichsetzen kann. Auch in diesen Versuchen zeigte es sich also, daß das reine Vitamin C weniger stark die Gerinnung beschleunigt als eine bestimmte Menge Apfelsinensaft, die rechnerisch denselben Gehalt an Vitamin C hat.

Dieselbe Beobachtung hatte einige ungarische Autoren veranlaßt, nach einer Substanz zu suchen, die das Vitamin C in den Früchten begleitet. Außerdem sprachen auch andere klinische Beobachtungen dafür, daß in Paprikaauszügen, Zitronen- oder Apfelsinensaft das Vitamin C nicht das allein wirksame Prinzip ist. Im Jahre 1936 beschrieben Armentano, Bentsáth, Béres, Rusnyák und Szent-Györgyi einen aus der Zitrone hergestellten Stoff, den sie deshalb Citrin oder vorschlagsweise als „Vitamin P" = Permeabilitätsvitamin bezeichneten. Klinisch hatte man gute Erfolge mit dieser Substanz bei manchen Fällen von hämorrhagischer Diathese, bei starker Eiweißdurchlässigkeit der Kapillaren, vor allem also bei Fällen, in denen eine herabgesetzte Kapillarresistenz vorlag. Allerdings konnten Versuche, die eine Beeinflussung des experimentellen Skorbuts durch Citrin zu zeigen schienen, nicht reproduziert werden.

Chemisch wurde das Citrin als ein Gemisch zur Flavongruppe gehörender Glykoside bezeichnet. Bruckner und Szent-Györgyi fanden die zwei Hauptbestandteile des Citrins: Hesperidin und ein Glykosid des Eriodictyols. Hesperidin ist in Wasser unlöslich, das Glykosid des Eriodictyols ist in Wasser löslich und kriystallisiert nicht.

Es gibt zwei Handelspräparate des Citrins, die Lotze näher auf ihre chemische Zusammensetzung untersuchte. Nach seiner Ansicht entsprechen diese Präparate nicht dem Vitamin P der ungarischen Forscher. Klinisch zeigten sie

aber doch Wirkungen, die dem für das Citrin als spezifisch bezeichneten entsprachen.

Nach neueren Erfahrungen ist also eine Wirkung des „Vitamin P" auf die Kapillarwand ziemlich sicher. Nun bleibt noch die Frage offen, ob es auch auf das Blut selbst Wirkungen hat. Da ich ja einen Anhalt dafür gewinnen wollte, warum reiner Apfelsinen- oder Citronensaft besser wirkt als das synthetische Vitamin C, untersuchte ich, im Rahmen meiner Arbeit, die Wirkung des Vitamin P auf die Blutgerinnung. Die Versuche wurden genau wie die vorher beschriebenen ausgeführt; je nach der Standardisierung der beiden Präparate erhielten die Patienten 6 ccm P oder 30 mg P. Es handelte sich um 10 Patienten, von denen einer einen Ikterus catarrhalis hatte, andere eine Cystitis, Commotio, Angina pectoris, einen Hypertonus, Basedow und eine Struma nodosa. Mit Ausnahme von einem Fall, bei dem die Gerinnung bei allen Messungen nach Einnahme des Vitamin P gleich blieb, wurde bei allen anderen die Blutgerinnung verkürzt. Berechnet auf eine Anfangsgerinnungsgeschwindigkeit von 6 Minuten betrug die Gerinnung eine Stunde nach Einnahme des Vitamin P 5,01 Minuten, 2 Stunden später 4,69 Minuten und 3 Stunden später 5,13 Minuten. Es zeigte sich also eine ganz deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit. Am stärksten war die Gerinnung 2 Stunden nach Einnahme des Vitamin P beschleunigt, wie es sich analog auch bei der Einnahme von Vitamin C, Apfelsinensaft und Tomatensaft zeigte.

Zusammenfassung.

Meine Aufgabe hatte darin bestanden, vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Vitamin C, „Vitamin P" und Obstsäften (Tomatensaft, Apfelsinensaft) auf die Blutgerinnung anzustellen.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen fanden sich folgende Durchschnittswerte nach der Einnahme von:

	Anfangs-gerinnung	1 Stunde nach oraler Zufuhr	2 Stunden nach oraler Zufuhr	3 Stunden nach oraler Zufuhr
300 ccm Apfelsinensaft	6 Minuten	4,48	3,79	3,98
300 ccm Tomatensaft	6 Minuten	5,00	4,09	4,54
200—250 mg Vitamin C	6 Minuten	4,53	4,02	4,17
50 mg oder 6 ccm Vitamin P	6 Minuten	5,01	4,69	5,13

Es fand sich also bei allen ein deutlicher Einfluß auf die Blutgerinnung, und zwar war jedesmal zwei Stunden nach Einnahme des zu untersuchenden Mittels die Blutgerinnung am stärksten verkürzt. Am wirksamsten war Apfelsinensaft, erst an zweiter Stelle kam das Vitamin C. Verhältnismäßig stark verkürzte auch Tomatensaft die Gerinnung, welche nicht durch seinen Vitamin C-Gehalt erklärt werden kann, da dieser gering ist und bei weitem nicht dem des Apfelsinensaftes entspricht. Der geringste, aber doch deutliche Einfluß war durch Gaben der Handelspräparate von Vitamin „P" zu erzielen. Das Vitamin P oder Citrin ist ein Gemisch zur Flavongruppe gehörender Glykoside, deren Vitamincharakter neuerdings bestritten wird. Da Apfelsinensaft oder Tomatensaft eine stärkere Wirkung auf die Blutgerinnung ausüben, als ihrem Vitamin C-Gehalt entspricht, das Citrin aber eine deutliche Wirkung auf die Gerinnung zeigt, ist es möglich, daß ein Teil der Wirkung auf die im Citrin zusammengefaßten Körper zurückzuführen ist.

Versuche.

Datum	Name Diagnose	zugeführt	Anfangsgerinnung	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
				nach oraler Zufuhr			
11. 12. 37	Arnold, Alterstbc.	200 mg C	8	7	5		
22. 12. 37	Maahs, Mitralvitium	„	5	2,5	2,5	4	
22. 12. 37	Jäger, Ulcus duodeni	„	6	4,5	2	3	
28. 12. 37	Sperling, Bechterew	„	7	2,5	3	4,5	4,5
29. 12. 37	Möller, Ulcus ventric.	„	5,5	6	6	4	6
29. 12. 37	Vogel, chron. Appendicitis	„	7	4,5	5,5	4	7
22. 1. 38	Wagner, Basedow	„	6	3	3,5	4	4
22. 1. 38	Brachmann, cardiale Insuffiz.	„	6,5	7	4	6,5	
30. 1. 38	Treichel, Perniciosa	„	5	5	4	3	3,5
23. 12. 37	Meyer, Nephritis	250 mg C	4	4	3	2,5	
23. 12. 37	Milleville, Ikterus (Tumor)	„	5,5	3	4,5	5	
11. 1. 38	Hartung, Achylie	500 mg C	6,5	6	6	4	
12. 2. 38	Stonsdorf, Perniciosa	„	5	5	5	2	4,5
28. 12. 37	Milleville, Ikterus (Tumor)	50 mg P	5	3,5	2,5	2,5	
30. 12. 37	Fischer, Cystitis	„	5,5	5,5	5,5	5,5	
11. 1. 38	Telschow, Angina pectoris	„	7	7	4	4,5	
7. 2. 38	Gerlach, Basedow	3 ccm P	7	6,5	7	7	
7. 2. 38	Gesche, Commotio	6 ccm P	6	5	4	6	
10. 2. 38	Binte, essentieller Hypertonus	„	6,5	5	5,5	5,5	
10. 2. 38	Bröcker, Basedow	„	6	4	4,5	6	
12. 2. 38	Hunger, Basedow	„	6,5	5	5,5	5	
15. 2. 38	Schulze, Struma nodosa	„	5,5	4,5	5,5	5,5	5
16. 2. 38	Wendel, Perniciosa	„	8	7	6,5	7	5,5

Datum	Name Diagnose	zugeführt	Anfangsgerinnung	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
				nach oraler Zufuhr			
16. 12. 37	Güll, Adipositas	300 ccm Apfelsinensaft	6	—	1,5	3	
16. 12. 37	Royer, Klimakterische Beschwerden	„	5,5	5,5	4	2,5	
20. 12. 37	Schwartz, sekundäre Amenorrhoe	„	5	3	3	3	
20 12. 37	Rosenbach, Angina pectoris	„	5	2,5	2	4	
30. 12. 37	Riebke, Nephritis	„	6	6,5	4	5,5	6
30. 12. 37	Wigge, Pulmonalsklerose	„	6	4	5,5	5	
16. 1. 38	Stützke, Subileus (Adhäsionen)	„	7	4	5	5,5	7
30. 1. 38	Jahn, primär chron. Arthritis, Skorbut	„	6	5	4,5	2,5	3,5
17. 1. 38	Herrmann, sekundäre Anämie, Achylie	300 ccm Tomatensaft	6,5	4,5	5,5	6	
24. 1. 38	Corné, Perniciosa	„	6,5	4,5	5	3,5	4
3. 2. 38	Bartels, Ikterus (Steinverschluß)	„	7	7	2,5	5,5	6
4. 2. 38	Feldner, chron. Obstipation	„	6,5	6	5	4,5	
11. 12. 38	Steuk, diabetische Nephrose	300 ccm Aqua dest.	6	6	6,5		
16. 1. 38	Mahler, Asthma bronchiale	„	5	5	5,5		
15. 2. 38	Sporleder, Tbc.	„	6,5	6	6	6	
24. 7. 39	Sperling, Gastritis, Cystitis	„	6	6,5	6,5	;6,5	
24. 7. 39	Hartmann, Ulcus duodeni	„	5	5	5	5	
24. 7. 39	Heil, Ulcus duodeni	„	6	6,5	6,5	6	

Literatur.

1. Teil: Die Blutgerinnung.

1. Aoyama: Okayma — Igakkai — Zasshi 49, 1937, S. 263.
2. Aoyama: Okayama — Igakkai — Zasshi 49, 1937, S. 2449.
3. Bähler: Schweiz. Med. Wo., Teil 1, 1936, S. 460.
4. Bürker: Pflügers Archiv, 118, 1907.
5. Bürker: Pflügers Archiv, 149, 1912.
6. Fritsch: Folia haematologica Bd. 58 „Neuestes auf dem Gebiet der Blutgerinnungslehre".
7. Geissendörfer: Dtsch. Z. Chir. 248, 1937, S. 604.
8. Hammersten: zit. nach Morawitz (17).
9. Herrmann: Skand. Arch. Physiol. 76, 1937, S. 125.
10. Kohl: Z. f. klin. Med. 134, 1938, S. 129.
11. Kürten: Zeitschr. f. exper. Med. 99, 1936, S. 112.
12. Lenggenhager: Kli. Wo. 50, 1936, S. 1835.
13. Lenggenhager: Münch. Med. Wo. 52, 1935, S. 2067.
14. Minato: Okayama — Igakkai — Zasshi 48, S. 1295.
15. Morawitz: Oppenheimers Handbuch d. Biochemie 1908 „Die Gerinnung des Blutes".
16. Morawitz: Ergebnisse d. Physiol., Bd. 4, 1905 „Die Chemie der Blutgerinnung".
17. Morawitz: Handbuch der biol. Arbeitsmethoden, Abt. 4, Teil 3.
18. Riesser: Kli. Wo. 27, 1935, S. 958.
19. Riesser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 179, 1935, S. 743.
20. Schmidt: „Zur Blutlehre", Leipzig, 1892.
21. Schultz: Berliner Kli. Wo. 12, 1910.
22. Stuber und Lang: „Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung". Berlin — Wien 1930.
23. Vierordt: Arch. f. Heilkunde 19, 1878.
24. Wöhlisch: Kolloidzeitschrift Bd. 85, 1938, „Blutgerinnung als kolloidchemisches Problem".
25. Zunz und Vesselovsky: Ann. Soc. roy. Sci. méd. et natur. Brux. Nr. 1—2, 1935, S. 1.
26. Zunz und Vesselovsky: Arch. internat. Physiol. 43, 1936, S. 327.

2. Teil: Vitamin C.

27. Bauke: Münch. Med. Wochenschr. 32, 1934, S. 1240.
28. Bauke: Fortschr. d. Ther. 11, 1935, S. 200.
29. Böger und Martin: Münch. Med. Wochenschr. 23, 1935, S. 899.
30. Böger und Schröder: Kli. Wo. 23, 1934, S. 842.
31. Böger und Schröder: Münch. Med. Wochenschr. 35, 1934, S. 1336.

32. Cotti und Larizza: Kli. Wo. 7, 1936, S. 227.
33. Dallmer: Dtsch. Med. Wo. 32, 1934, S. 1200.
34. Einhauser: Z. f. exper. Med. 98, 1936, S. 460.
35 Harris, Mills, Innes: Lancet 2, 1932, S. 235.
36. Holst und Fröhlich: Zeitschr. f. Hygiene 72, Abt. 4, 1912, S. 40.
37. Klodt: Kli. Wo. 45, 1936, S. 1637.
38. Reichstein und Grüßner: Helvet. Chim. Acta 17, 1934, S. 311.
39 Reichstein und Grüßner: Helvet. Chim. Acta 16, 1936, S. 561.
40. Stepp und Schröder: Kli. Wo. 5, 1935, S. 147.
41. Svirbely und Szent-Györgyi: Nature (London) 1, 1932, S. 690.
42. Svirbely und Szent-Györgyi: Biochemic. Journal 26, 1932, S. 865.
43. Szent-Györgyi: Biochemical Journal 22, 1928, S. 1387.
44. Szent-Györgyi: Dtsch. Med. Wo. 15, 1934, S. 1240.
45. Waugh und King: J. of biol. Chemie 97, 1932, S. 325.
46. Zilva: Biochemical Journ. 18, 1924, S. 632.

3. Teil: „Vitamin P".

47. Armentano, Bentsáth, Béres, Rusznyák, Szent-Györgyi: Dtsch. Med. Wschr. 33, 1936, S. 1325.
48. Lotze: Dtsch. Med. Wschr. 14, 1938, S. 477.
49. Lotze: Z. f. exper. Med. 102, 1938, S. 697.
50. Szent-Györgyi: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie 1938 „Methoden zur Herstellung von Citrin".

Lebenslauf.

Geboren am 13. 1. 15 in Rheinbach bei Bonn als Tochter des jetzigen Reichsbankrats Artur Hauck, besuchte ich nach unserer Uebersiedlung nach Berlin zwei Jahre die Gemeindeschule in Berlin-Neukölln, dann das dortige Lyzeum und ab 1925 das Goethe-Oberlyzeum in Berlin-Schmargendorf, wo ich Ostern 1933 mein Abitur bestand. Mein medizinisches Studium begann ich in Berlin und legte hier 1934 das Vorphysikum ab; das Physikum bestand ich 1935 in Freiburg im Breisgau. Nach weiteren zwei Semestern in Heidelberg beendete ich mein Studium in Berlin und legte hier im Januar 1939 mein Staatsexamen ab. Während meines praktischen Jahres habe ich im Krankenhaus Westend, Berlin-Charlottenburg und nach meiner Approbation am 1. 9. 39 im Kreiskrankenhaus Zossen gearbeitet.